

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Соколовой Екатерины Игоревны на тему «Оптимизация терапии эндометриоидных кист яичников у пациенток позднего репродуктивного возраста», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Актуальность темы диссертационного исследования.

Диссертация Соколовой Е.И. посвящена одной из спорных и активно обсуждаемых проблем сохранения овариального резерва (ОР) у пациенток с эндометриоидными кистами яичников (ЭКЯ) в позднем репродуктивном возрасте после оперативного лечения. ЭКЯ являются достаточно распространенной формой эндометриоза и по разным данным встречаются в 17-44% от всех случаев заболевания. Поздний репродуктивный возраст характеризуется физиологическим снижением ОР. В настоящее время отсутствует согласие по вопросу влияния односторонней и двусторонней эндометриомы на овариальный резерв.

Лапароскопическая консервативная хирургия является золотым стандартом лечения эндометриомы, традиционным методом, который может оказать негативное влияние на овариальный резерв, особенно опасным является повторное хирургическое лечение рецидива опухоли (Ozaki R. et al., 2016; Muzii L. et al., 2015). При цистэктомии овариальный резерв критически уменьшается и не позволяет осуществить репродуктивные планы, а также способствует наступлению ранней менопаузы, развитию остеопороза и ухудшению качества жизни. Не менее важным представляется и последующий консервативный этап лечения.

Любое хирургическое вмешательство требует применения тех или иных методов гемостаза. Традиционно используемые биполярная или аргоноплазменная коагуляции опосредованно приводят к угнетению иммунного ответа и усугублению снижения ОР. При использовании энергоемких методов гемостаза всегда присутствует термическая коагуляция ткани яичника, которая

сопровождается гипоксическими нарушениями, ведущими к деструктивным изменениям, а также повреждению генеративного и эндокринного аппарата яичников. Применение гемостатических материалов на основе оксидируемой целлюлозы при удалении доброкачественных образований яичников, в том числе и ЭКЯ обсуждается мало, хотя данный метод гемостаза считается более щадящим в отношении влияния на овариальный резерв.

Послеоперационной адъювантной терапией является гормональное лечение. Согласно современным отечественным, американским, канадским и европейским рекомендациям, прогестины относятся к первой линии терапии эндометриоза. Их высокая эффективность и безопасность продемонстрирована в кокрейновских систематических обзорах. В настоящее время доказана эффективность диеногеста, терапевтическая ценность которого эквивалентна агонистам-гонадотропин - рилизинг гормонов (аГнРГ) (купирование болевого синдрома, уменьшение количества рецидивов и спаечного процесса, профилактика малигнизации). Диеногест обладает комплексным влиянием на все ключевые звенья патогенеза эндометриоза благодаря выраженному иммуномодулирующему и противовоспалительному эффектам, а так же подавлению неоангиогенеза и пролиферации, индукции апоптоза (Katayama H. et al., 2010; Yamanaka A. et al., 2014; Mabrouk M. et al., 2018). При этом отмечается отсутствие значимых гипоестрогенных и андрогенных побочных эффектов, благоприятный метаболический профиль безопасности и хорошая переносимость препарата (Прилепская В.Н., 2010).

Однако, с позиции сохранения ОР проблема лечения пациенток ЭКЯ на послеоперационном этапе требует дальнейшей разработки. Учитывая вышесказанное, разрабатываемая в диссертации проблема является, несомненно, актуальной.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Достоверность результатов и выводов диссертации определяется адекватностью использованных методик, статистических исследований, характером и объемом материала, корректностью цели и задач исследования, которые методически правильно и последовательно представлены к разрешению. Объемы выборок являются репрезентативными, группы сформированы рандомизировано. Работа основана на изучении достаточного клинического материала. Обследованы 222 пациентки в возрасте 18-45 лет с наличием впервые выявленной односторонней эндометриоидной кистой яичника диаметром 4-7 см с использованием современных методов исследования: ультразвуковые, эндоскопический, биохимические и иммунологические методы исследования. Проведен анализ гормонального профиля и овариального резерва пациенток (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, АМГ, ингибин β), цитокиновый баланс (IL10, IL6, IL2, TNF- α , ПВИ), система ПОЛ/АОС (ДК, МДА, СОД, МСМ, E280, у.е ОП, МДА/СОД) периферической крови и перитонеальной жидкости. На третьем этапе была дополнительно набрана группа из 32 женщин с ЭКЯ в позднем репродуктивном периоде, которым была применена вновь разработанная терапия (энуклеация ЭКЯ с применением рассасывающегося ГСМ, адъювантной терапии диеногестом в течении 6 месяцев послеоперационного периода и внутривенным капельным введением рекомбинантного IL2 (Ронколейкин) в дозе 0,5 мг в 400 мл инъекционного изотонического раствора хлорида натрия интраоперационно и далее двукратно на 3 и 5 сутки послеоперационного периода) и отслежено ее влияние на течение послеоперационного периода, цитокиновый баланс и систему ПОЛ/АОС периферической крови и перитонеальной жидкости, оценена эффективность терапии, с акцентом на возможность сохранения ОР у данного контингента больных.

Достоверность научных положений подтверждается обоснованным выбором корректных методов математической обработки и статистического анализа с применением современных пакетов прикладных программ.

Основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации последовательно обсуждаются и обосновываются в тексте диссертации, полностью соответствуют ее содержанию.

Новизна исследования полученных результатов.

Диссертационная работа Соколовой Е.И. является целостным самостоятельным научным исследованием. В работе успешно решены поставленные автором задачи и получен целый ряд новых данных. Путем анализа состояния про- и антиоксидантной системы периферической крови и перитонеальной жидкости у больных с ЭКЯ доказана интенсификация процессов перекисного окисления с развитием явлений окислительного стресса и отсутствие возрастной зависимости, кроме этого, выявлен провоспалительный дисбаланс цитокинового профиля периферической крови и перитонеальной жидкости у этих пациенток со снижением реализации иммунореактивности, обеспечиваемой инертностью выработки IL-2. Обнаружено, что при энуклеации ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте по сравнению с пациентками репродуктивного возраста применение энергозависимого интраоперационного гемостаза (биполярный электрод, аргонплазменная коагуляция) интенсивнее усиливает проапоптотические влияния с замедлением регенеративно-восстановительных реакций, потенцирующих снижение овариального резерва, а применение интраоперационно гемостатического материала, изготовленного по методу контролируемого окисления восстановленной целлюлозы, вызывает наименьшие сдвиги в системах ПОЛ/АОС и цитокиновом балансе у всех пациенток с ЭКЯ. Доказано, что применение рекомбинантного IL-2 в адъювантной терапии ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте позволяет практически на исходном уровне сохранять овариальный резерв.

Значимость полученных результатов для практического здравоохранения.

Проведенные исследования позволили предложить практическому здравоохранению терапию ЭКЯ, направленная на сохранение овариального резерва пациенток позднего репродуктивного периода включающую – интраоперационное применение гемостатического материала, изготовленного по методу контролируемого окисления восстановленной целлюлозы с отказом, по возможности, от использования энергозависимых методов гемостаза и базовую адъювантную терапию диеногестом в сочетании с применением в раннем послеоперационном периоде рекомбинантного IL2.

Результаты исследования внедрены в работу гинекологических отделений клиники ФГБОУ ВО "Кубанского государственного медицинского университета" Министерства здравоохранения РФ, ГБУЗ "НИИ-ККБ №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ГБУЗ Родильного дома г. Краснодара. Материалы полученных исследований внедрены в учебный процесс обучающихся студентов, ординаторов, аспирантов на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ.

Оценка содержания работы

Диссертация изложена по общепринятой форме на 186 страницах машинописного текста. Состоит из 5 глав: введение, обзор литературы, глав собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации. Фактический материал, отраженный диссертантом в 35 таблицах и 38 рисунках, наглядно иллюстрирует достаточный объем и качество проведенных исследований. Библиографический указатель включает 150 литературных источников, из них 69 отечественных работ и 81 зарубежные. Введение отражает состояние исследуемой проблемы, четко сформулированы цели и задачи работы, ее новизна, научная и практическая значимость, представлены положения, выносимые на защиту, сведения об апробации, внедрении результатов практическое здравоохранение, материалы и методы, используемые в

диссертации, дизайн исследования и критерии включения и исключения пациенток с основную и контрольную группы. Отражен личный вклад автора.

В 1 главе (обзор литературы) автор подробно описал имеющиеся в литературе факты с их критическим анализом, сделав при этом акцент на отсутствие единого подхода к механизмам патогенеза ЭКЯ и отсутствие высокоэффективных способов сохранения овуляторного резерва при этом заболевании. Навыки работы с литературными данными, умение их анализировать и систематизировать позволили автору четко обосновать актуальность исследования.

Во второй главе представлены результаты собственных исследований, включая сравнительную оценку применения различных видов эндохирургического гемостаза при энуклеации эндометриоидных кист яичников и сравнительная эффективность различной терапии у пациенток после энуклеации эндометриоидных кист яичников с применением гемостатического материала на основании изучения процессов перекисного окисления липидов и изменения цитокинового статуса как на системном, так и местном уровне. Весьма интересным представлено в работе обоснование использования в комплексе лечения иммунокорректирующей терапии цитокинами. Явным украшением работы явился фрагмент доплерометрических исследований яичникового кровотока, демонстрирующий варианты восстановления его после проведенных оперативных вмешательств с различными видами гемостаза. Третья глава посвящена обсуждению полученных результатов. Во всех фрагментах работы проведен логический анализ фактического материала, сделаны исчерпывающие заключения. Нет претензий к математической обработке полученных результатов, которая проводилась с использованием параметрических и непараметрических критериев современными пакетами статистических программ.

Выводы и научные положения обоснованы и конкретны, полностью отвечают задачам исследования, базируются на полученных результатах. Практические рекомендации вытекают из полученных данных.

Содержание диссертационной работы в полной мере изложено в 7 печатных публикациях, в том числе 3, в изданиях рекомендованных ВАК. Основные результаты диссертационной работы представлены на областных, федеральных конференциях и семинарах.

В диссертации имеются некоторые стилистические и грамматические неточности, которые не влияют на значимость работы. Дизайн исследования представляется довольно сложным, хотя в полной мере отвечает цели и задачам, поставленным в исследовании. Принципиальных замечаний нет.

Вместе с тем к автору имеются вопросы:

1. Какие патофизиологические механизмы лежат в основе действия гемостатического материала окисленной регенерирующей целлюлозы?
2. Какова экономическая эффективность использования схемы лечения с рекомбинантным IL2?
3. Какие варианты длительной послеоперационной противорецидивной терапии Вы могли бы предложить пациенткам в позднем репродуктивном периоде с эндометриозом?

Заключение. Диссертационная работа Соколовой Екатерины Игоревны на тему: «Оптимизация терапии эндометриоидных кист яичников у пациенток позднего репродуктивного возраста», выполненная под руководством д.м.н., профессора Куценко И.И., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01-Акушерство и гинекология, является самостоятельным законченным научным трудом, выполненном на высоком научно-методическом уровне и содержит новые научные положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое решение актуальной научной проблемы (повышение результативности лечения пациенток позднего репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников), имеющей существенное значение для гинекологии, которая по актуальности, новизне, методическим подходам, научной и практической значимости соответствует требованиям предъявляемым диссертациям на

Начальник акушерско-гинекологического отдела научно-исследовательского института акушерства и педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент

pele

« 14 » 02 2020г.

Д.М.Н., доцент



Сапронова Н.Г.

Официальный сайт: www.rostgmu.ru, E-mail: okt@rostgmu.ru, secretary@rniiap.ru

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Ермолова Наталья Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, начальник акушерско-гинекологического отдела научно-исследовательского института акушерства и педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, согласна быть официальным оппонентом при защите кандидатской диссертации Соколовой Екатерины Игоревны на тему: «Оптимизация терапии эндометриоидных кист яичников у пациенток позднего репродуктивного возраста», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01- акушерство и гинекология в Диссертационном совете Д 208.008.10, созданным при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Доктор медицинских наук, доцент,
начальник акушерско-гинекологического
отдела НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ
Минздрава России



Ермолова Наталья Викторовна

« 16 » 12 2020г.

Подпись Н.В.Ермоловой заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,

д.м.н., доцент



Сапронова Наталия Германовна

344022, Российская Федерация, Ростовская область, г.Ростов-на-Дону, переулок
Нахичеванский, 29. Телефон: +7 (863) 250-42-00

Официальный сайт: www.rostgmu.ru, E-mail: okt@rostgmu.ru, secretary@miiap.ru

В диссертационный совет Д 208.008.10.
при Федеральном государственном бюджетном образовательном
учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1)

Сведения об оппоненте

**по диссертации Соколовой Екатерины Игоревна на тему «Оптимизация терапии эндометриозных кист
яичников у пациенток позднего репродуктивного возраста», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология**

Фамилия Имя Отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные 5 работ по теме диссертации (за последние 5 лет)
Ермолова Наталья Викторовна	1963г., Гражданство Российской Федерации	научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,	Доктор медицинских наук(14.01.01 – акушерство и гинекология)	Доцент по специальности (14.01.01 – акушерство и гинекология)	14.01.01 – акушерство и гинекология	1.Левкович М.А., Ермолова Н.В., Крукиер И.И., Аванесова Т.Г., Никашина А.А. Показатели Активина А у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Российский Аллергологический Журнал, 2019, том 16, №2, с. 93 – 95. 2. Левкович М. А., Ермолова Н. В., Аванесова Т. Г., Маркарян И. В. Современные взгляды на патогенез генитального эндометриоза: роль гормональных иммунологических, генетических факторов. Таврический медико-биологический вестник. 2017, том 20, № 2, вып. 2. С. 185-189 3. Колесникова Л.В., Ермолова Н.В., Линде В.А., Маркарян И.В., Аванесова Т.Г. Опыт применения Визанны у пациенток репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом. Проблемы репродукции. 2016, том 3. С. 101-106. doi: 10.17116/repro2016223101-

